

# Mathematik in der Biologie: Geschichte, Konzepte und Anwendungen

Richter, Otto

Veröffentlicht in:  
Abhandlungen der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 54, 2004,  
S.89-113



J. Cramer Verlag, Braunschweig

## **Mathematik in der Biologie: Geschichte, Konzepte und Anwendungen\***

OTTO RICHTER

Institut für Geoökologie der Technischen Universität Braunschweig  
Langer Kamp 19 C, D-38106 Braunschweig

Sehr spät erst in der Geschichte der Wissenschaften hat die Mathematik Eingang gefunden in die Lebenswissenschaften. Der Beitrag zeichnet die historische Entwicklung nach und illustriert mathematische Ansätze und Methoden an Beispielen aus der Epidemiologie, Biochemie und Morphogenese. Es wird diskutiert ob die mathematische Biologie eine Theorie der Biologie begründen kann.

*“Biologists can be divided into two classes: experimentalists who observe things that cannot be explained, and theoreticians who explain things that cannot be observed.”*

*Aharon Katzir-Katchalsky*

### **I. Einführung: Mathematische Strukturen in biologischen Formen und Prozessen**

Im Vergleich zu den klassischen früh mathematisierten Wissenschaften Astronomie und Physik findet man in der Biologie, stellvertretend genannt für den Komplex der Lebenswissenschaften, erst spät den Versuch einer mathematisch fundierten Theoriebildung. Man könnte so argumentieren, dass sich in der Biologie im Gegensatz zur Astronomie mathematische Strukturen in Formen oder in Prozessen nicht so leicht erschließen. Sicherlich sind in der Biologie mathematische Gesetzmäßigkeiten durch größere Variabilität verdeckt. Trotzdem lassen sich in den Formen von Organismen und auch in Wachstumsprozessen leicht mathematische Strukturen entdecken. Mathematische Muster sind evident in den Formen von Blüten und Schalen von Schnecken oder Nautiloiden. Abbil-

---

\* (Eingegangen 10.12.2004)

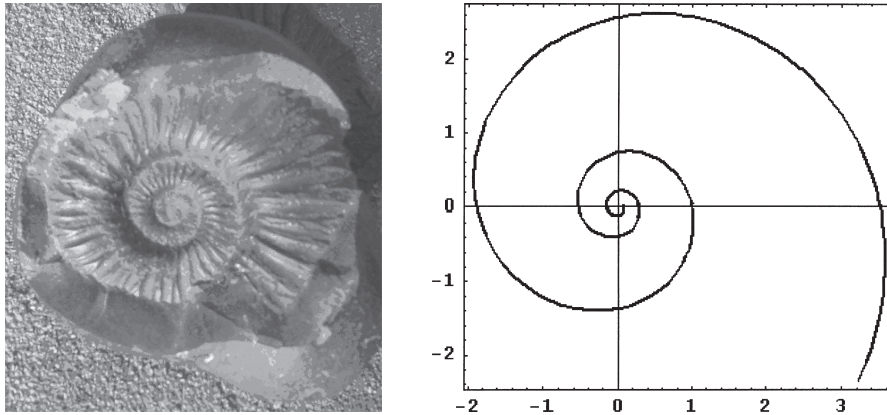


Abb. 1. Die Form des Gehäuses dieses Ammoniten aus dem Erdmittelalter lässt sich durch eine logarithmische Spirale beschreiben (rechte Abbildung)

Abbildung 1 zeigt den Abdruck eines Ammoniten aus dem Erdmittelalter. Die Form des Gehäuses lässt sich durch eine logarithmische Spirale beschreiben.

Die mathematischen Strukturen, die sich in der Form der Blütenstände von Korbblütern oder in der Anordnung der Fruchtblätter von Kiefernzapfen verbergen, sind subtiler (s. Abb. 2): die Anzahl rechtsdrehender und linksdrehender Spiralen sind Fibonaccizahlen, d. h. sie gehorchen dem Bildungsgesetz

$$F_n = F_{n-2} + F_{n-1}, \quad F_1 = F_2 = 1 \quad (1)$$



Abb. 2. Links- und rechtsdrehende Spiralen in den Fruchtbländen einer Sonnenblume

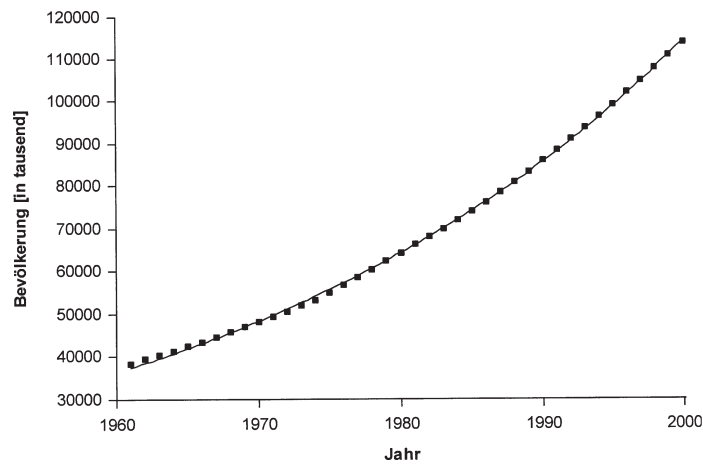


Abb. 3. Exponentielles Wachstum der Bevölkerung Nigerias (Daten FAO)

Die Fibonaccizahlen bilden also die Folge 1,1,2,3,5,8,13,21,34 ... . Aber nicht nur in der Phyllotaxis (Blattstellung) sondern auch in Wachstumsprozessen werden unmittelbar mathematische Formen sichtbar. Abbildung 3 zeigt das Wachstum der Bevölkerung Nigerias, das sich mit sehr hoher Genauigkeit durch ein exponentielles Wachstumsmodell der Form

$$N(t) = N_0 e^{rt} \quad (2)$$

beschreiben lässt. Abbildung 4 zeigt das das Längenwachstum einer Sonnenblume. Das beschränkte Wachstum wird durch das logistische Wachstumsmodell

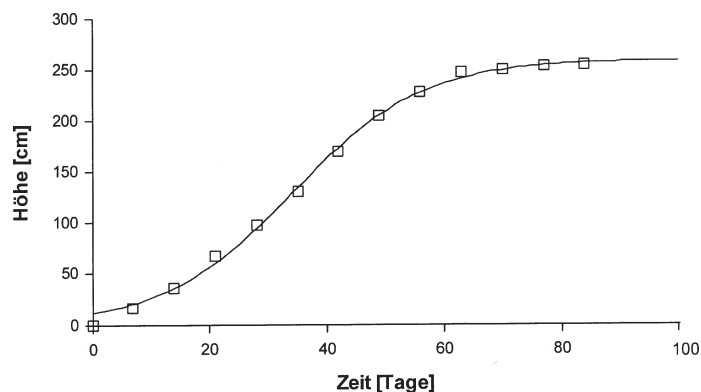


Abb. 4. Logistisches Längenwachstum einer Sonnenblume

$$N(t) = \frac{K N_0}{N_0 - (N_0 - K) e^{-rt}} \quad (3)$$

wiedergegeben. Beide Gleichungen sind Lösungen der Differentialgleichung

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{K}\right) \quad (4)$$

mit dem Anfangswert  $N(0)=N_0$ . In diesem Ansatz nimmt man an, dass die Wachstumsrate  $\frac{dN}{dt}$  proportional der vorhandenen Populationsgröße ist. Im Fall des exponentiellen Wachstums findet keine Beschränkung des Wachstums durch den zweiten Term statt ( $K \rightarrow \infty$ ), im Fall des logistischen Wachstums wird das Wachstum immer geringer je mehr sich der Wert von N dem Parameter K, der Umweltkapazität genannt wird, nähert.

Dies ist das klassische Modell von Verhulst (1838). Interpretiert man K als die für eine Population zur Verfügung stehenden Plätze oder Wohnungen (Logis), dann wird das exponentielle Wachstum mit dem Anteil freier Plätze als Retardationsfaktor multipliziert. Das erklärt den Namen „logistisches Wachstum“.

Diese Beispiele zeigen, dass es mathematisch beschreibbare Muster in der Biologie gibt, die nicht schwer zu erkennen sind.

## II. Historische Aspekte

### Erste Ansätze in der Demographie und Epidemiologie

Das wissenschaftshistorisch gesehen späte Eindringen mathematischer Ansätze in die Biologie liegt in der Kultur und Tradition der Einzelwissenschaften begründet. Astronomie und Physik waren von Beginn an mit einer mathematischen Sichtweise verknüpft. Die Biologie mit ihrer ungeheuren Breite ihrer Untersuchungsobjekte hatte zu viele Facetten als dass sich die Verknüpfung mit mathematischen Methoden als zwingend herausgestellt hätte.

Erste Ansätze mathematischer Modellierung waren motiviert durch demographische und epidemiologische Fragestellungen. Diese Ansätze wurden durchweg von Mathematikern wie Jacob Bernoulli im 18. Jahrhundert oder Verhulst im 19. Jahrhundert entwickelt. Anfang des 20. Jahrhunderts erreichte die Theorie der Dynamik von Epidemien bereits einen hohen Stand. Hamer führte 1906 deterministische Modelle ein, die die Wechselwirkung zwischen Infektiösen und Suszeptiblen beschreiben. Diese Ansätze wurden von Rosss (1911) und Kermack und McKendrick (1927) weiterentwickelt. Die in dieser Zeit geschaf-

fenen Modellansätze sind auch heute noch die Basis für die Modellierung von „modernen“ Epidemien wie Aids und Hepatitis.

Die ersten mathematischen Modelle in der Biochemie und Pharmakologie entstanden ebenfalls am Anfang des 20. Jahrhunderts. Im Jahre 1913 erschien die berühmte Arbeit von Leonor Michaelis und Maud Menten über die „Kinetik der Invertinwirkung“, in der zum ersten Mal das kinetische Gesetz einer enzymatischen Reaktion mathematisch formuliert wurde. Die Pharmakokinetik begann mit der Arbeit von Widmark (1924) über Konzentrationsverläufe von Narkotika im Blut und im Gewebe.

### **Biomathematiker**

Auffallend ist, dass die Modellentwicklung durchweg nicht von Biologen betrieben wurde sondern von Wissenschaftlern aus Gebieten die bereits einen hohen Grad an Mathematisierung aufweisen. Und die Biologen? Der als erster „Biomathematiker“ bezeichnete Biologe D'Arcy Thompson (1860-1948) beklagte im Vorwort seines grundlegenden Werkes „Growth and Form“ 1917 den geringen Grad der Mathematisierung der klassischen biologischen Wissenschaften:

“Of the chemistry of his day and generation, Kant declared that it was a science, but not Science - eine Wissenschaft, aber nicht Wissenschaft - for that the criterion of true science lay in its relation to mathematics. So said Sir John Herschel, a hundred years ago and Kant had said that it was Nature herself, and not the mathematician, who brings mathematics into natural philosophy ...

But the zoologist or morphologist has been slow, where the physiologist has long been eager to invoke the aid of the physical or mathematical sciences.”

D'Arcy Thompson war von der Ausbildung her Biologe und Autodidakt in Mathematik.

Die Entwicklung der Biomathematik war auf Persönlichkeiten angewiesen, die in verschiedenen Wissenschaftskulturen zu Hause waren. In der Biologie hatte sich noch keine Tradition entwickelt, Theorien mathematisch zu formulieren und in den „exakten Wissenschaften“ war Biologie zu weit abseits. So fällt denn auf, dass bei den Begründern der mathematischen Biologie biografische Besonderheiten eine Verbindung zwischen Mathematik und Biologie gestiftet haben. Der Mathematiker Ronald Fisher (1890-1962) hatte eine kurze Zeit in der Landwirtschaft gearbeitet und sogar den Plan gehabt, selbst einen landwirtschaftlichen Betrieb zu eröffnen. Er entschied sich daher im Jahre 1919, eine Stelle als Statistiker in der renommierten landwirtschaftlichen Forschungsanstalt Rothamsted anzunehmen. Hier wurden seit 1837 quantitative Experimente durchgeführt. Biologische (hier landwirtschaftliche) Experimente sind anders als die klassischen Experimente in der Physik von der Variabilität der Versuchseinheiten

und der Heterogenität der Umwelt geprägt. Fisher entwickelte anhand der experimentellen Fragestellungen in Rothemsted nicht nur die Varianzanalyse und die Theorie der statistischen Versuchsplanung sondern schuf auch die Grundlagen der mathematischen Genetik. Mathematische Methoden sind universell anwendbar. So werden heute in der Versuchsplanung experimentelle Einheiten allgemein als „Plot (Versuchsparzelle)“ bezeichnet, ein Begriff, der aus dem landwirtschaftlichen Versuchswesen stammt.

Der Mathematiker Vito Volterra (1860-1940) wurde durch seinen Schwiegersohn, den Fischereibiologen D’Ancona, motiviert mathematische Modelle für die Interaktion konkurrierender Populationen zu entwickeln. Ähnliche, z. T. identische Modellansätze wurden durch den Physikochemiker Lotka (1880-1949) entwickelt. Seine eigene wissenschaftliche Heimat ist schwer zu orten. Er wird als Chemiker, Demograph, Ökologe und Mathematiker bezeichnet. Im Jahre 1925 veröffentlichte er das Werk „Elements of physical biology“. Die Epoche zwischen 1920 und 1940 wird als das „Golden Age of theoretical ecology“ (Scudo und Ziegler 1978) bezeichnet. Charakteristische Modellansätze sind nichtlineare Systeme gewöhnlicher Differentialgleichungen, deren Eigenschaften durch analytische Methoden untersucht werden. Einzelne Biologen testeten in isolierten Experimenten mit Einzellern die Gültigkeit der mathematischen Modelle (Gause 1935). Die Modelle wurden als Differentialgleichungen formuliert, die Prozesse damit als deterministisch angesehen so wie die Dynamiken in der klassischen Physik. Das Denkschema (Paradigma) der klassischen Physik wurde so implizit auf die Biologie übertragen.

### **Computersimulation**

Nach dem Einschnitt des 2. Weltkrieges etablierte sich mit der Entwicklung und Zugänglichkeit von analogen und digitalen Rechenanlagen ein neuer Zweig: die numerische Simulation komplexer Systeme hoher Dimension in praktisch allen Bereichen der Lebenswissenschaften. Diese Richtung wird auch als System Dynamics bezeichnet. Simuliert wurden Ökosysteme (Patton 1971), Stoffwechselnetzwerke und physiologische Prozesse.

Parallel dazu wurden Softwarepakete zur Simulation dynamischer Systeme für unterschiedliche Anwendungsbereiche entwickelt, z.B. das Paket STELLA für die Simulation von Ökosystemen. Diese Softwaresysteme verfügen über benutzerfreundliche Oberflächen mit numerischen Verfahren zur Lösung von Differentialgleichungssystemen im Hintergrund. Sie ermöglichen es damit einem großen Anwenderkreis aus dem Bereich der Biologie mathematische Modelle zu entwerfen und ihre Dynamik zu studieren ohne zu tief in den mathematischen Hintergrund eindringen zu müssen. Die Gefahr ist, dass bei einer unreflektierten Benutzung solcher Systeme ohne Kenntnis der Eigenschaften der numerischen Verfahren Fehllösungen erzeugt werden. Für das Testbeispiel ei-

nes nichtlinearen Räuber-Beute Systems mit einem Grenzyklus wurde gezeigt, dass sich die Lösungen der getesteten Softwarepakete erheblich unterscheiden (Seppelt et al. 2004).

### Mathematische Probleme

Innerhalb der Mathematik werden durch Modellbildung in der Biologie gestellte mathematische Probleme aufgegriffen. Von besonderem Interesse sind die Dynamiken von nichtlinearen partiellen Differentialgleichungssystemen, den Reaktions-Diffusionsgleichungen. Bereits Fisher hat 1937 die Gleichung

$$\frac{\partial N}{\partial t} = r N \left(1 - \frac{N}{K}\right) + \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} \quad (5)$$

zur Beschreibung des Eindringens eines Gens in eine Population eingeführt. Die Gleichung bettet ein logistisches Wachstumsmodell in einen einfachen Diffusionsprozess ein. Kolmogoroff (1937) hat gezeigt, dass diese Gleichung Wellenlösungen besitzt.

Ein Zweig der mathematischen Biologie beschäftigt sich mit den dynamischen Eigenschaften von Systemen nichtlinearer partieller Differentialgleichungen. Diese sind sowohl vom innermathematischen Standpunkt aus als auch von den Anwendungen u. a. in der Morphogenese her äußerst interessante Untersuchungsobjekte, da sie komplexe raum-zeitliche Muster erzeugen können (Murray et al. 1986).

### Individuenbasierte Ansätze und zelluläre Automaten

Trotz der Erfolge der mathematischen Biologie werden aber auch kritische Fragen von Biologen aufgeworfen. Lassen sich biologische Prozesse überhaupt durch mathematisch wohl definierte Ansätze wie Anfangsrandwertprobleme realistisch formulieren? Werden die von der Physik inspirierten Ansätze der Komplexität und Variabilität der Biologie überhaupt gerecht? Die klassischen Lotka-Volterra Ansätze finden sich zwar mittlerweile in allen Lehrbüchern der Populationsbiologie und Ökologie, aber ihr Erklärungswert und damit auch der Erklärungswert der deterministischen Ansätze in Form von Differentialgleichungen überhaupt wird nach der anfänglichen Euphorie in Bezug auf Computermodelle und System Dynamics in Zweifel gezogen. In den 80iger und 90iger Jahren werden individuenbasierte Ansätze entwickelt. Der Lebensweg von Individuen wird mittels stochastischer Simulation verfolgt und allgemeine Aussagen werden durch die Statistik über ein genügend großes Ensemble von Einzelschicksalen generiert. Auch diese Methode entstammt der Physik: sie ist dort unter dem Namen Monte Carlo Simulation bekannt und wurde bereits in den 60iger Jahren in Zusammenhang mit der Simulation von Abbremsprozessen schneller Neutronen entwickelt. Allerdings sind die Lebensgeschichten von Organismen ungleich komplizierter als die von Elektronen oder Neutronen. Das 1992 von De Angelis und Gross herausgegebene Werk „Individual-Based



Models and Approaches in Ecology: Populations, Communities and Ecosystems“ kennzeichnet einen Wendepunkt in der Konzeption von Modellen biologischer Prozesse.

Alternative Ansätze werden auch für räumliche Prozesse entwickelt, die so genannten gitterbasierten Modelle, die unter dem Namen „Zelluläre Automaten“ allgemein bekannt sind. Der lokale Zustand einer Zelle (eines Gitterpunktes) wird dabei abhängig gemacht vom Zustand der Zelle selbst und von den Zuständen der Zellen in einer Nachbarschaft. Die Art der Wechselwirkung wird durch eine Menge von Regeln festgesetzt. Zelluläre Automaten werden zur Simulation der Ausbreitung von Populationen, genetischer Information, Epidemien, Waldbränden, Wasser in Böden und vielen anderen räumlichen Prozessen verwendet (Gaylord et al. 1996). Hier hat sich ein Paradigmenwechsel von der mathematischen Biologie hin zur Informatik vollzogen. Individuenbasierte Modelle und zelluläre Automaten werden nicht mehr durch mathematische Gleichungen sondern durch den Programmcode definiert. Es wird kein mathematisches Problem wie die Lösung eines Anfangswertproblems oder Optimierungsproblem gestellt und gelöst: der Code ist das Modell selbst.

### Die aktuelle Situation

Fest etabliert haben sich die Bereiche mathematische Biologie, mathematische Modellierung, Biometrie und Bioinformatik. Die mathematische Biologie versteht sich als Zweig der Mathematik und grenzt sich bewusst ab von der bloßen Anwendung von Mathematik in den Lebenswissenschaften ohne tiefere mathematische Durchdringung. Mathematische Modellierung ist experimentierfreudiger und weniger mathematisch rigoros was die Entwicklung neuer Modellansätze angeht. Die Biometrie beinhaltet die Anwendung statistischer Methoden vor allem in den Agrarwissenschaften und der Medizin. Bioinformatik beschäftigt sich mit der Strukturierung und Analyse großer Mengen an Information, wie sie zum Beispiel im Humangenomprojekt angefallen sind.

Aktuelle Entwicklungen werden durch die Begriffe „Systems Biology (Kitano 2002)“, „Computational Biology“, und „Computational Systems Biology (Kitano 2002)“ umschrieben. Gemeint ist die Integration von experimentellen Daten, Informatik, mathematischer Modellierung und wissenschaftlichem Rechnen (Scientific Computing), um komplexe biologische Prozesse wie die Genexpression oder die Dynamik und Regulation von metabolischen Netzwerken auf verschiedenen Skalen zu analysieren. Beispiele für Wissenschaftliche Zeitschriften, die die oben genannten Richtungen vertreten, sind u. a. das „Journal of Mathematical Biology“, „Ecological Modelling“, „Biometrics“ und „Journal of Bioinformatics and Computational Biology“.

Praktische Anwendungen der Mathematik in den Lebenswissenschaften sind vielfältig. In einigen Bereichen der Medizin und in den Agrarwissenschaften

hat die mathematische Modellierung bereits einen Stellenwert vergleichbar mit dem in den Ingenieurwissenschaften erreicht. Besonders praxisnah sind die Kompartimentmodelle in der Pharmakokinetik, die routinemäßig zur Berechnung von Dosierungsschemata eingesetzt werden (Richter 1982, 1984). In den Agrarwissenschaften wurden Modelle zur Steuerung des Wachstums von Pflanzenbeständen (de Wit 1978, Van Keulen und Wolf 1986) und zur Kontrolle von Schädlingen entwickelt und in der Praxis angewendet (Carter et al. 1982). Dabei hat die Arbeitsgruppe von Professor C. T. de Wit an der Universität Wageningen in den Niederlanden lange Zeit die Entwicklung angeführt.

Aktuelle Anwendungen in der biologischen Sicherheitsforschung betreffen sowohl die vertikale Ausbreitung transgener Eigenschaften als auch die Ausbreitung resistenter Biotypen von Unkräutern und Schädlingen, die durch die langjährige Anwendung von Pflanzenschutzmitteln selektiert worden sind (Richter et al. 2004).

### III. Mathematische Ansätze und Anwendungen

Im Folgenden werden einige der oben angeführten mathematischen Ansätze an typischen Beispielen erläutert.

#### III.1 Differentialgleichungen

##### 1. Das klassische epidemiologische Modell für die Ausbreitung einer Infektion

Dieses Modell wurde 1927 von Kermack und McKendrick veröffentlicht und gilt als Ausgangspunkt aller weiteren Entwicklungen der mathematischen Epidemiologie. Die Population wird in Sensitive (S), Infektiöse (I) und Ausgefallene (R) (immun oder gestorben, englisch removed) eingeteilt. Das Modell wird daher in der Literatur häufig als SIR-Modell bezeichnet.

Bezeichnungen

S:	Sensitive
I:	Infektiöse
R:	Ausgefallene
$\beta$ :	Kontaktrate
$\gamma$ :	Ausfallrate
D:	Diffusionskoeffizient

Die Übertragung der Krankheit wird wie eine chemische Reaktion 2. Ordnung modelliert. Gleichung (6) beschreibt die Abnahme der Sensitiven durch Ansteckung, Gleichung (7) stellt die Massenbilanzgleichung für die Infektiösen dar, die mit der Rate  $\beta I S$  erzeugt werden und analog zu einer Reaktion 1. Ordnung verschwinden.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta I S \quad (6)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta I S - \gamma I \quad (7)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (8)$$

Die Gleichungen implizieren, dass für die Gesamtzahl  $N=S+I+R=const$  gilt. Die Analyse der Gleichungen zeigt, dass eine Epidemie ausbricht, falls der Parameter

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma} > 1 \text{ ist.}$$

$R_0$  hat eine einfache biologische Bedeutung als die Anzahl infektiöser Kontakte, die sich ergeben, wenn ein infektiöses Individuum in die Population eingeführt wird. Abbildung 5 zeigt Verläufe der Epidemie für verschiedene Werte für  $R_0$ .

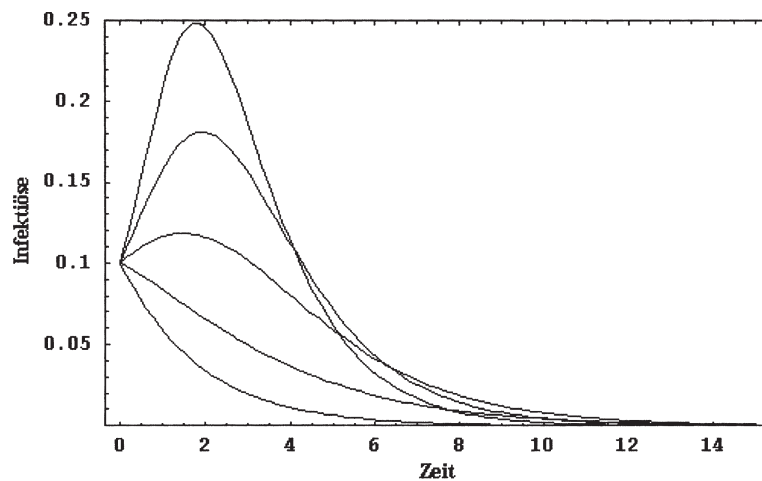


Abb. 5. Zeitliche Verläufe einer Epidemie in Abhängigkeit des Parameters  $R_0$ .  
Die Epidemie klingt ab, wenn  $R_0 < 1$  ist (die beiden unteren Kurven).  
Ist der Schwellenwert überschritten, bricht eine Epidemie aus und nimmt mit wachsendem  $R_0$  an Stärke zu (die 3 oberen Kurven)

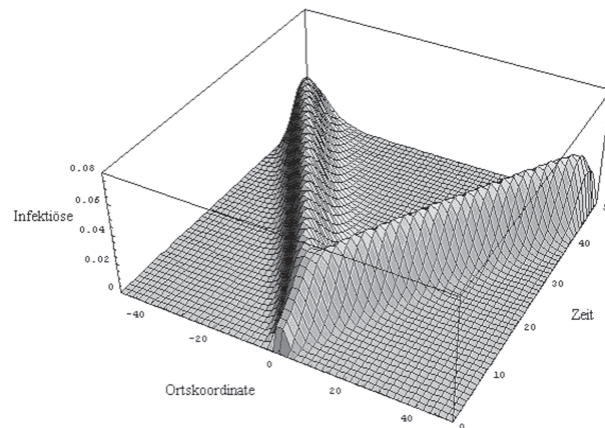


Abb. 6. Räumliche Ausbreitung einer Epidemie in Form von Wellen. Von dem Infektionsherd breiten sich zwei „epizootische Wellen“ im Raum aus

Erweiterung des SIR Modells auf räumliche Ausbreitung.

Durch das Hinzufügen von Diffusionstermen lässt sich das SIR Modell auf räumliche Ausbreitung erweitern. Für den Fall der Tollwut (Källen et al. 1985)) nimmt man an, dass sich nur die Infektiösen ausbreiten, während die sensitiven, gesunden Tiere ortstreu sind. Gleichung (7) wird also erweitert zu der partiellen Differentialgleichung

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \beta I S - \gamma I + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} \quad (9)$$

Es lässt sich zeigen, dass das partielle DGL-System bestehend aus den Gleichungen (6), (9) und (8) für  $R_0 > 1$  Wellenlösungen besitzt, d. h. Lösungen der Form  $f(x-c t)$ , die sich mit der Geschwindigkeit  $c = 2\sqrt{1-1/R_0}$  ausbreiten (Abb. 6).

*Anmerkung:* Die Existenz von Wellenlösungen weist man durch Einsetzen des Ansatzes  $f(s) = f(x-c t)$  in die Gleichungen (6) und (9) nach. Man erhält dann ein nichtlineares gewöhnliches DGL-System in der Variablen  $s$ , aus dessen Phasenraumstruktur sich Aussagen über die Existenz von Wellenlösungen ableiten lassen.

## 2. Metabolische Netzwerke

Ein gutes Beispiel für metabolische Netzwerke ist die Glykolyse. Das hier dargestellte Modell beschreibt einen Ausschnitt des Reaktionsnetzwerkes der an-

aeroben Glykolyse (Abb. 7). In der Glykolyse wird Zucker (Glucose) zu Äthanol unter Gewinnung chemischer Energie in Form von Adenosintriphosphat abgebaut.

Bezeichnungen:

$S_i$ : Substratkonzentration

$\bar{S}_i := \frac{S_i}{K_i}$ ,  $K_i$  Bindungskonstante

$V_i$ : enzymkinetischer Ausdruck („Gesetz“) für das i-te Enzym

$K_m$ : Michaelis Konstante

F6P: Fruktose-6-Phosphat

FDP: Fruktose-1-6-Biphosphat

ATP: Adenosintriphosphat

ADP: Adenosindiphosphat

AMP: Adenosinmonophosphat

PFK: Enzym Phosphofruktokinase

L: allosterische Konstante

$k_i$ : Reaktionskonstanten elementarer chemischer Reaktionen

$N_0$ : ATP+ADP+AMP

N: Anzahl der Moleküle ATP, die im unteren Teil der Glykolyse gebildet werden.

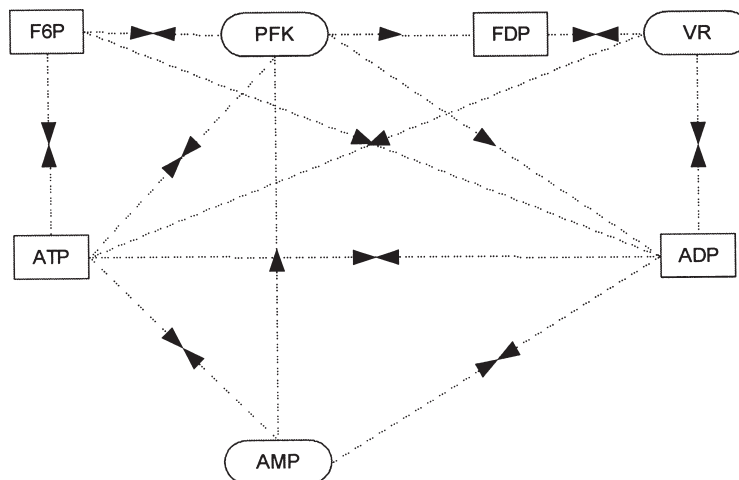


Abb. 7. Vereinfachtes metabolisches Netzwerk der Glykolyse

Unter bestimmten Bedingungen kann es durch Hemmung des Schlüsselenzyms durch das Produkt ATP zu nichtlinearen Oszillationen kommen. Die Aktivität des Schlüsselenzyms der Glykolyse, des Enzyms Phosphofruktokinase (PFK), wird durch die Liganden ATP und AMP moduliert, wobei das energiereiche ATP als Inhibitor und das energiearme AMP als Aktivator wirkt. Damit wird je nach dem Energiegehalt der Zelle der Durchsatz durch die Glykolyse gesteuert. Die Kinetik dieses Enzyms wird durch ein allosterisches Monod-Modell mit F6P als Substrat und ATP und AMP als Modulatoren beschrieben (Gleichung (10)). Da in der PFK Reaktion F6P zu FDP phosphoryliert wird, d. h. es wird eine Phosphatgruppe übertragen, ist ATP gleichzeitig Substrat der Reaktion (2. Faktor der Gleichung (10)). Das enzymkinetische Modell für die PFK beschreibt kooperative Effekte durch das Substrat F6P.

$$V_{PFK} = \frac{V_{\max} \bar{S}_{F6P} (\bar{S}_{F6P} + 1)^3}{L \left( \frac{\bar{S}_{ATP} + 1}{\bar{S}_{AMP} + 1} \right)^4 + (\bar{S}_{F6P} + 1)^4} \frac{S_{ATP}}{S_{ATP} + K_{mATP}} \quad (10)$$

$$V_R = \frac{V_{\max R} S_{FDP}}{K_{mR} + S_{FDP}} \quad (11)$$

$$\frac{dS_{F6P}}{dt} = V_0 - V_{PFK} \quad (12)$$

$$\frac{dS_{FDP}}{dt} = V_{PFK} - V_R \quad (13)$$

$$\frac{dS_{ATP}}{dt} = N V_R - V_{PFK} - k_1 S_{ATP} S_{AMP} + k_2 S_{ADP}^2 \quad (14)$$

$$\frac{dS_{ADP}}{dt} = -N V_R + V_{PFK} - 2k_1 S_{ATP} S_{AMP} - 2k_2 S_{ADP}^2 \quad (15)$$

Das hier vorgestellte vereinfachte Modell der Glykolyse (Richter et al. 1976) enthält neben der Schlüsselreaktion F6P->FDP noch die Reaktionen im Adenylatsystem (ATP, ADP und AMP) und aggregiert den unteren Teil der Glykolyse durch eine Reaktion (Gleichung (13)). Die Umwandlung der Adenylate wird durch elementare chemische Reaktionskinetiken beschrieben (Gleichung

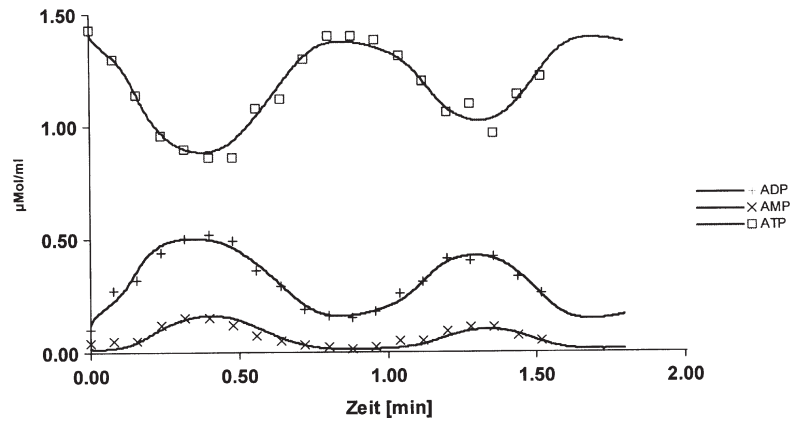


Abb. 8. Oszillationen der Adenylate ATP, ADP und AMP in Hefezellen. Man beachte die Phasenverschiebung von  $180^\circ$  zwischen dem energiereichen ATP und den energiearmen Adenylaten ADP und AMP

gen (14) und (15)). Dieses Modell ist in der Lage, die in Hefezellen gemessenen Metabolitoszillationen nachzubilden (Abb. 8).

### 3. Selbstorganisation in Nicht-Gleichgewichtssystemen

Reaktions-Diffusionsgleichungen mit nichtlinearen Reaktionstermen können komplexe raumzeitliche Muster erzeugen, was gleichermaßen Mathematiker und Biologen fasziniert hat.

Das folgende Modell von Gray und Scott (1984) erzeugt dynamische Zellteilungsmuster.

Bezeichnungen

$u, v$ : Zustandsvariable

$D_1, D_2$ : Diffusionskonstanten

$\gamma, \kappa$ : Reaktionskonstanten

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_1 \Delta u + \gamma(1-u) - u v^2 \quad (16)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_2 \Delta v + u v^2 - (\gamma + \kappa)v \quad (17)$$

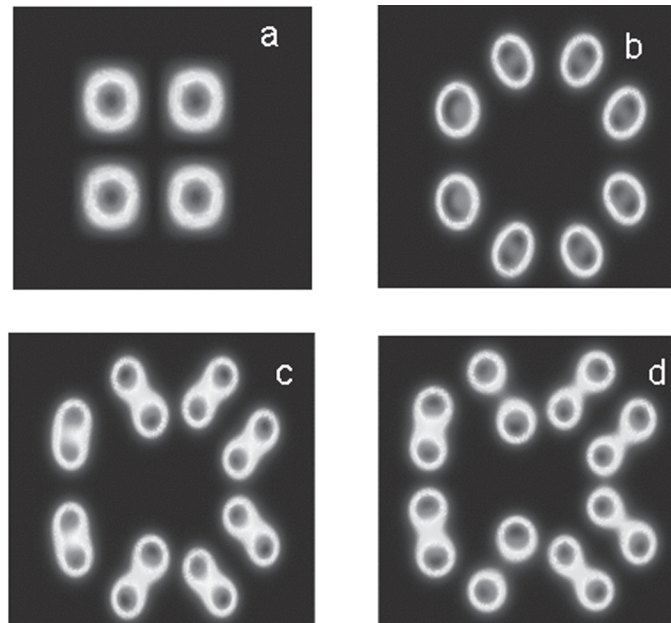


Abb. 9 a-d. Zellteilungsmuster erzeugt vom Gray-Scott Modell. Ausgehend von 4 Mutterzellen (a) werden neue Zellen erzeugt, die sich teilen und ausbreiten

Die rechte Seite von Gleichung (16) beschreibt Diffusion (1. Term), Produktion (2. Term) und Verbrauch (3. Term) einer Substanz  $u$ , die in einer katalytischen Reaktion in ein Folgeprodukt  $v$  umgewandelt wird, wobei das Folgeprodukt katalytisch wirkt. Die rechte Seite der Gleichung (17) beschreibt Diffusion (1. Term), Produktion (2. Term) und Zerfall (3. Term) der Substanz  $v$ . Das Symbol  $\Delta$  ist der Laplace-Operator,  $D_1$  und  $D_2$  sind Diffusionskonstanten, die übrigen Parameter sind kinetische Konstanten der Reaktion. Das obige System wurde mithilfe der Methode der Finiten Elemente mit der Software FEMLAB für homogene Neumann-Randbedingungen gelöst. Als Anfangskonfiguration wurden vier „Zellen“ gesetzt, die sich in der Folge ausbreiten und vermehren (Abb. 9 a-d).

### III.2 Hybride Modelle

Die Mathematik ist in Teildisziplinen gegliedert, die häufig bis auf grundlegende Begriffe unterschiedliche Theorien und unterschiedliche Denkweisen entwickelt haben. Je nach dem Prozessverständnis bedienen sich die Naturwissenschaften dieser Theorien. Bei den obigen Beispielen wird vorausgesetzt, dass die Prozesse deterministisch und zeitdiskret ablaufen. Sie lassen sich daher im Rahmen der Theorie der dynamischen Systeme formulieren. Diese Theorie



ist weit ausgearbeitet und stellt Beweistechniken zur Verfügung, die es ermöglichen, Aussagen über das qualitative Verhalten der dynamischen Systeme in Form strenger mathematischer Beweise zu treffen, z. B. der Nachweis für die Existenz von Wellenausbreitungen in Systemen von nichtlinearen partiellen Differentialgleichungen (Horstmann 2004). Aber eine Beschreibung biologischer Prozesse im Rahmen nur einer mathematischen Disziplin wird der komplexen Wirklichkeit nicht gerecht.

Biologische Systeme integrieren Subsysteme auf unterschiedlichen räumlichen und zeitlichen Skalen, deren Prozessbeschreibung für die jeweilige Skala angepasste Ansätze aus unterschiedlichen mathematischen Teildisziplinen erfordert. Die resultierenden Modellstrukturen sind daher nicht mehr mathematisch homogen. Man könnte sie als hybrid bezeichnen.

Das folgende Modell für die Ausbreitung einer Viruserkrankung zeigt, wie die Verschachtelung unterschiedlicher Prozesse zu einer hybriden Modellstruktur führt.

Das Modell baut auf dem Ansatz von Tuckwell et al. 1998 auf, das durch einen zellulären Automaten Ansatz erweitert wird.

#### Bezeichnungen

- $i, j$ : Indizes, die sich auf Individuen beziehen
- $a_i$ : Antikörperkonzentration.
- $v_i$ : Virendichte
- $\lambda_i$ : Produktionsrate von Antikörpern
- $\mu_i$ : Eliminationsrate von Antikörpern
- $\varepsilon_i$ : Parameter für die Induktion von Antikörpern in Gegenwart von Viren
- $\gamma_i$ : Parameter für die Vernichtung von Viren durch die Antikörper
- $d_{ij}$ : Distanz zwischen den Individuen  $i$  und  $j$
- $\alpha$ : charakteristische Distanz für das Abklingen der Infektionswahrscheinlichkeit
- $K_i$ : maximale Virendichte („Carrying capacity“)
- $Z=(z_1, z_2, \dots, z_s)$ : Zustandsvektor

Die individuelle Ebene besteht aus dem Subsystem Virus und Antikörper. Die Teilchendichte ist hier so groß, dass die Dynamik durch ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen beschrieben werden kann. Räumliche Prozesse innerhalb eines Individuums können vernachlässigt werden. Für ein Individuum (indiziert mit  $i$ ) wird die Dynamik des Systems Virus-Antikörper durch das Modell von Anderson und May (1991) beschrieben.

$$\frac{da_i}{dt} = \lambda_i - \mu_i a_i + \varepsilon_i a_i v_i \quad (18)$$

Gleichung (18) beschreibt die Dynamik der Antikörperproduktion. Diese werden mit der Rate  $\lambda_i$  erzeugt (1. Term) und verschwinden mit einer Kinetik 1. Ordnung aus dem System (2. Term). In Anwesenheit von Viren wird eine zusätzliche Produktion mit der Rate  $\varepsilon_i \alpha_i v_i$  induziert.

$$\frac{dv_i}{dt} = r_i v_i \left(1 - \frac{v_i}{K_i}\right) - \gamma_i a_i v_i + f\left(\sum_{j \neq i} \beta_{ji} v_j\right) \quad (19)$$

Die Virenpopulation wächst logistisch (1. Term) und wird in der Antikörperreaktion entfernt (2. Term). Der 3. Term beschreibt die Ansteckung eines Individuums durch infizierte Nachbarn. Die Koeffizienten  $\beta_{ij}$  hängen von der Distanz zwischen den Individuen  $i$  und  $j$  ab

$$\beta_{ij}(d_{ij}) = \beta_0 \exp\left(-\frac{d_{ij}}{\alpha}\right) \quad (20)$$

und  $f$  ist die Schwellenfunktion:

$$f(x) = \begin{cases} v_0 \delta(t - t_s) & x > v_s \\ 0 & x \leq v_s \end{cases} \quad (21)$$

Dabei  $\delta(t - t_s)$  bedeutet die Dirac-Funktion (Distribution), die bewirkt, dass zum Zeitpunkt  $t_s$  eine Infektion mit der Virendichte  $v_s$  gesetzt wird. Das Virus-Antikörper Subsystem hat interessante dynamische Eigenschaften. Die Stabilitätsanalyse des DGL-Systems ohne den Wechselwirkungsterm zeigt, dass es Parameterbereiche gibt, für die gedämpfte nichtlineare Oszillationen auftreten. Nach einem Ausbruch der Krankheit verschwindet die Viruspopulation zunächst fast gänzlich, um dann nach einer Zeitverzögerung wieder erneut anzuwachsen. Das System ist also ein Modell für eine rezidivierende Krankheit (Abb. 10).

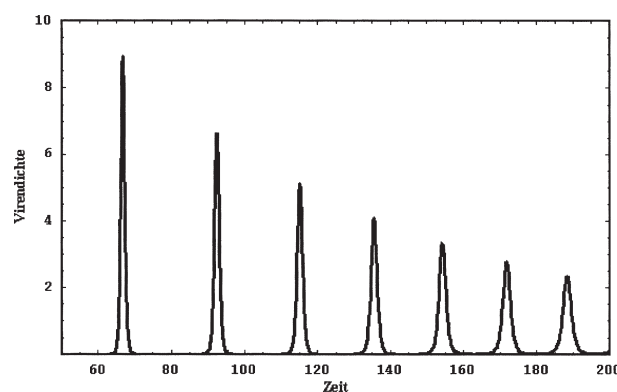


Abb. 10. Das Modell von Anderson und May (1991) zeigt wiederholte Ausbrüche einer Virusinfektion

Die Anzahl der Individuen ist viel geringer als die Viruspopulation innerhalb eines Individuums, so dass der Ansatz einer kontinuierlichen partiellen Differentialgleichung für die räumliche Ausbreitung nicht mehr als Approximation gültig ist. Für die Ausbreitung wird daher ein zellulärer Automat gewählt. Ein zellulärer Automat enthält

- ein regelmäßiges Gitter  $G$ , dessen Elemente Zellen  $i \in G$  genannt werden,
- einen Zustandsvektor  $\mathbf{Z}=(z_1, z_2, \dots, z_s)$
- eine Menge  $N$  an Nachbarschaftszellen (Anzahl  $n$ ) und
- eine lokale Übergangsfunktion  $f: Z^n \rightarrow Z$ .

Für das Virus-Antigen Modell besteht  $Z$  also aus den Komponenten  $a$  und  $v$ . Der zelluläre Automat induziert eine diskrete Dynamik. Der Zustand einer Zelle wird dabei in einem Zeitschritt von den Zuständen der Zellen aus einer definierten Nachbarschaft mittels der Übergangsfunktion beeinflusst. Durch die Einbettung des zeitkontinuierlichen Subsystems in einen zellulären Automaten entsteht ein hybrides System, da dieser zeitdiskret operiert. Innerhalb eines Zeitschrittes werden für alle infizierten Zellen die Differentialgleichungen gelöst. Für eine nicht infizierte Zelle wird am Ende eines Zeitschrittes der Infektionsdruck  $\sum_{j \neq i} \beta_{ij} v_j$  durch die Nachbarzellen berechnet. Nach der in Gleichung (21) festgelegten Regel, wird der Anfangswert der Virenpopulation auf den Wert  $v_0$  gesetzt, falls der Infektionsdruck einen Schwellenwert überschreitet. Ähnlich wie die Lösungen des SIR Modells (s. o) erzeugt der zelluläre Automat wellenförmige Ausbreitungsmuster. Abbildungen 11a-d zeigen die Ausbreitung der Epidemie ausgelöst von zwei infizierten Individuen. Durch das Auftreten von Rezidiven werden mehrere räumliche epidemiologische Ausbreitungswellen ausgelöst.

### III.3 Matrixpopulationsmodelle

Lebenszyklen von Organismen lassen sich durch einen Graphen darstellen. Die Knoten des Graphen bezeichnen einen Zustand innerhalb des Lebenszyklus. Diese können die Zugehörigkeit zu einer Altersklasse sein aber auch ein Entwicklungsstadium wie Larve oder adultes Tier bedeuten. Der Zustand der Population wird durch einen Vektor  $\mathbf{x}$  dargestellt. Die Entwicklung von einem Zeitschritt zum nächsten wird durch die Anwendung einer Matrix auf den Populationsvektor bewirkt. Diese Matrix, die als Projektionsmatrix bezeichnet wird, lässt sich direkt aus dem Lebenszyklusgraphen ableiten. Für die Festsetzung der Matrixelemente gelten die folgenden Regeln: wenn eine Verbindung zwischen zwei Knoten innerhalb eines Zeitschritts besteht, wird das entsprechende Matrixelement mit einer Zahl belegt (Kantenbelegung). Diese Zahl ist entweder aus dem Intervall  $[0,1]$ , wenn keine Vermehrung stattfindet und hat dann die Bedeutung einer altersspezifischen oder stadienspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit, oder nimmt Werte  $>1$  an bei Vermehrung (Anzahl Nachkommen, Eier). Abbildung 12 zeigt den Graphen einer Population mit 5 Altersklassen.

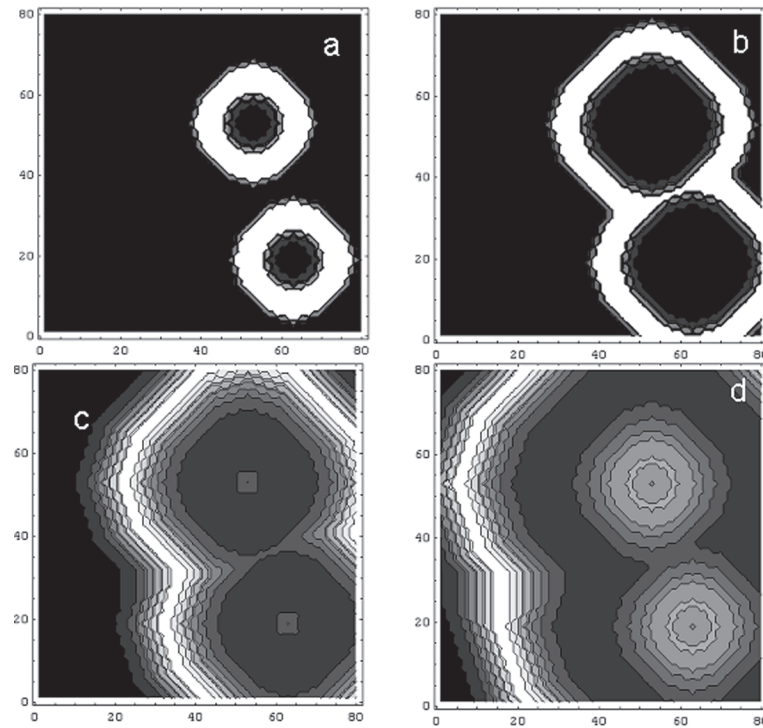


Abb. 11. Räumliche Ausbreitung einer rezidivierenden infektiösen Viruskrankheit. Die räumliche Ausbreitung erfolgt in mehreren Wellen. Abb. 11 a und b: Ausbreitung von zwei primären Infektionsherden. Abb. 11 c und d: Entstehung neuer Ausbreitungswellen durch erneuten Ausbruch der Krankheit bei den zuerst infizierten Individuen

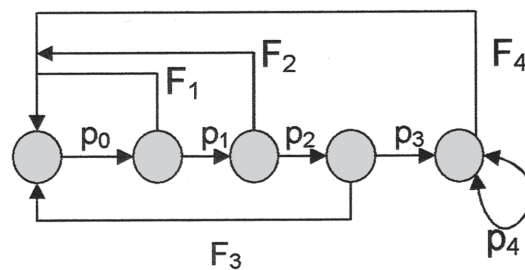


Abb. 12. Lebenszyklusgraph einer einfachen altersstrukturierten Population

Die Knoten stellen Altersklassen dar. Die Kantenbelegungen sind die bedingten Überlebenswahrscheinlichkeiten  $p_0, p_1, p_2, p_3, p_4$  bzw. die Fertilitäten  $F_1, F_2, F_3, F_4$ . Die daraus abgeleitete Matrix ist (Fertilität in der 0-ten Altersklasse Null gesetzt)

$$\mathbf{L} = \begin{pmatrix} 0 & F_1 & F_2 & F_3 & F_4 \\ p_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & p_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & p_3 & p_4 \end{pmatrix} \quad (22)$$

Die Komponenten des Populationsvektors  $\mathbf{x}=(x_0, x_1, x_2, x_3, x_4)$  bedeuten hier die Anzahl der Individuen in der jeweiligen Altersklasse. Die Populationsdynamik ist dann durch die Iteration

$$\mathbf{x}_{t+1} = \mathbf{L} \mathbf{x}_t \quad (23)$$

bestimmt. Dies ist das klassische von Leslie 1945 veröffentlichte Modell. Mit Hilfe des Frobenius Theorems lassen sich Aussagen über das asymptotische Verhalten dieser mehrdimensionalen Iteration treffen. Z. B. bestimmt der größte Eigenwert von  $\mathbf{L}$ ,  $\lambda_{\max}$ , ob die Population ausstirbt ( $\lambda_{\max} < 1$ ) oder unbeschränkt anwächst ( $\lambda_{\max} > 1$ ). Das Leslie Modell ist der Ausgangspunkt für eine ganze Klasse von Modellen geworden, die als Matrixpopulationsmodelle bezeichnet werden. Die Weiterentwicklung der Leslie Ansätze ist in dem Werk „Matrix Population Models“ von Caswell (1989) dargestellt. Als Beispiel für einen komplizierteren Graphen wird der Lebenszyklus einer alters- und stadienstrukturierten Insektenpopulation mit den drei Stadien Ei, Larve und Adulte betrachtet (Abb. 13). Die einzelnen Stadien sind altersstrukturiert. Die Modellparameter

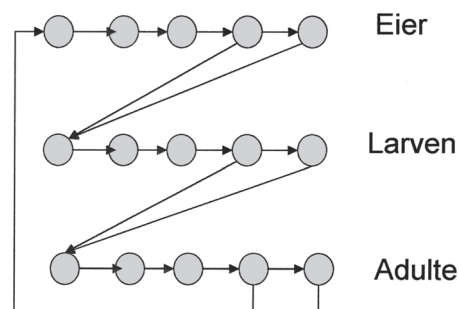


Abb. 13. Lebenszyklusgraph einer alters- und stadienstrukturierten Population

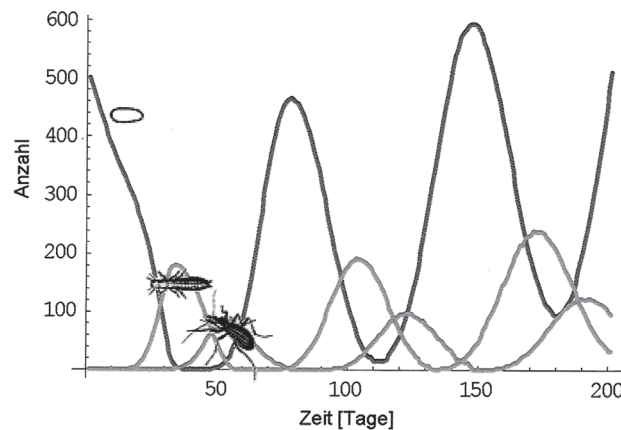


Abb. 14. Durch ein Matrixmodell erzeugtes zeitliches Abundanzmuster einer alters- und stadienstrukturierten Population

werden in Abhängigkeit von Umweltvariablen wie Temperatur und Nahrungsangebot formuliert (Söndgerath et al. 1990), so dass es möglich ist, die Dynamik auch unter variablen Freilandbedingungen zu simulieren. Der Übergang in das nächste Stadium kann je nach der Temperaturvorgeschichte aus unterschiedlichen Altersklassen erfolgen. Abbildung 14 zeigt die zeitliche Entwicklung einer Insektenpopulation. Die Alters- und Stadienstruktur erzeugt typische zeitliche Abundanzmuster. Anzumerken ist, dass das zugrunde liegende Modell viel mehr Altersklassen enthält als in Abb. 13. dargestellt. Einzelheiten findet man bei Söndgerath et al. (1990).

#### IV. Mathematische Biologie als Theorie der Biologie?

Die Erfolge der mathematischen Modellierung in nahezu allen Bereichen der Lebenswissenschaften zeigen, dass die Mathematik durchaus das Potential als Werkzeug für die Theoriebildung in der Biologie besitzt. Der theoretische Biologe Robert Rosen (1998) betrachtet die (mathematische) Modellbildung als die Grundlage von Wissenschaft schlechthin:

„I have been, and remain, entirely committed to the idea that modeling is the essence of science and the habitat of all epistemology.“ Aber die Frage lautet: sind die Modellansätze der Komplexität des Lebendigen überhaupt adäquat? Bei der Suche nach mathematischen Formulierungen ist man unweigerlich durch die historische Hypothek der Jahrhunderte alten Denkweisen der Himmelsmechanik und Physik eingeengt. In seinem Buch „Life Itself“ (1991) beklagt Rosen, dass die Newtonsche Denktradition die originäre Schaffung einer Theorie der Biologie verhindert:

„As noted at the outset, it was in fact the rise of Newtonian mechanism, and its success in celestial mechanics, that provided the credibility for an entirely different view of the world, the „modern“ view. In that new view, there is no room for a distinction between animate and inanimate; indeed, the distinction itself disappeared. It was only then that a need for an explanation of life became manifest; indeed life was now to be explained in terms of the same mechanics that had previously explained the motions of the comets, the planets, and the stars, for there now was no other accepted mode of explanation. Hence the allure of the machine metaphor. For if we could understand machines mechanistically, then we could understand organisms in precisely the same way. If nothing else, there is a most satisfying parsimony in this picture; biology in principle mandates nothing new. **Hence no one has ever looked for anything new.**“

Das hat zur Konsequenz, dass aus der Biologie solche Subsysteme herausgelöst werden, die sich diesen Denkschemata als zugänglich erweisen, sich also z.B. durch Systeme gewöhnlicher oder partieller Differentialgleichungen modellieren lassen. Ein Blick in die neuesten Jahrgänge einschlägiger Fachjournale wie „Ecological Modelling“ zeigt, dass die Mehrzahl der Ansätze diesen Denklinien folgt. In der Geschichte der Biomathematik gibt es nur wenige Beispiele, in denen eigenständige mathematische Ansätze am Gegenstand der Biologie und nicht über den Umweg Physik entwickelt wurden. Immerhin gibt es das Gegenbeispiel der mathematischen Genetik (Ewens 1979).

Unbestreitbar sind die Erfolge bei der Modellierung von Teilsystemen wie isolierte enzymatische Reaktionen, metabolische Reaktionsketten oder Wachstumsprozesse im Rahmen der Theorie der dynamischen Systeme. Aber Leben bedeutet mehr. Leben ist geprägt durch Evolution, spontanes Verhalten, Zufall, Entstehen und Auslöschung von Arten, Genexpression, Mutation und Verschachtelungen von räumlichen und zeitlichen Skalen.

Es ist daher zu bezweifeln, dass lebende Systeme durch eine Summe solcher reduktionistischer Ansätze vollständig beschreibbar sind.

Zwei neue Richtungen sind erkennbar.

1. Die Synthese von Biomathematik und Bioinformatik um die Komplexität lebender Systeme erfassen zu können. Die Wissenschaftshistorikerin und Philosophin Evelyn Fox Keller (2004) formuliert angesichts der Datenflut durch das Humangenom Projekt :

«<sup>1</sup> Par ailleurs, étant donné la nature de la complexité biologique, les modèles utiles de systèmes biologiques tendent à être informatiques plutôt que

---

<sup>1</sup> Im übrigen werden angesichts der Natur der biologischen Komplexität anwendungsorientierte Modelle biologischer Systeme eher aus der Informatik als aus der Mathematik stammen.

mathématiques « Diese Richtung liefert eine Ausweitung der Anwendungen im ingenieurwissenschaftlichen Sinne aber keine neue Theorie.

## 2. Anwendung der Theorie der Kategorien auf biologische Systeme.

In seinem Werk *Life Itself* (1991) schreibt Rosen

“But complexity, though I suggest it is the habitat of life, is not life itself. Something else is needed to characterize what is alive from what is complex. Rashevsky provided this too, in his idea that biology was relational, and that relational meant (as we stated it) throwing away the physics and keeping the organization. A rough analog would be: throwing away the polypeptide and keeping the active sites. Organization in its turn inherently involves functions and their interrelations; the abandonment of fractionability, however, means there is no 1 to 1 relationship between such relational, functional organizations and the structures which realize them. These are the basic differences between organisms and mechanisms or machines.”

Die mathematischen Grundlagen der „Relationalen Biologie“ beruhen auf der Theorie der Kategorien (Stewart 2002). Es ist noch zu früh, um das Potential dieses neuen theoretischen Ansatzes beurteilen zu können.

Die eingangs gestellte Frage, ob mathematische Biologie eine Theorie der Biologie liefern kann möchte ich abschließend wie folgt beantworten: In dem Maße, in dem die mathematische Biologie die Ansätze der Physik transzendiert, kann sie sich zu einer Theorie der Biologie entwickeln. Dazu ist es notwendig, dass Mathematiker Strukturen und Prozesse der modernen Biologie so verinnerlicht haben, dass neue Ansätze entstehen können, aber auch, dass Biologen soweit der mathematischen Sprache mächtig sind, dass ein sinnvoller Dialog zwischen den beiden Wissenschaftskulturen stattfinden kann.

## Literaturverzeichnis

- ANDERSON R. M. & R. M. MAY (1991): Infectious diseases of humans, Oxford University Press, Oxford.
- DE ANGELIS, D. L. & L. J. GROSS (1992): Individual-Based Models and Approaches in Ecology: Populations, Communities and Ecosystems. Chapman and Hall, New York, NY.
- D'ARCY THOMPSON (1917): On Growth and Form, Cambridge University Press.
- CARTER, N., A. F. G. DIXON & R. RABBINGE (1982): Cereal aphid population biology, simulation and prediction, Simulation Monographs, Pudoc, Wageningen.
- CASWELL, H. (1989): Matrix Population Models. Sinauer Associates Inc., Sunderland.



- EWENS, W. J. (1979). Mathematical population genetics. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1979.
- FEMLAB Version 3.0a, FEMLAB COMSOL AB, Stockholm.
- FISHER R. A. (1937): The waves of advance of advantageous genes. *Ann. Eugenics* **7**: 353-369.
- GAYLORD R. J. & K. NISHIDATE (1996): Modelling Nature, Cellular Automata Simulations with Mathematica, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- GRAY P. & S.K. SCOTT (1984). Autocatalytic reactions in the isothermal continuously stirred tank reactor: oscillations and instabilities in the reaction  $A+2B \rightarrow 3B$ ,  $B \rightarrow C$ . *Chem. Eng. Sci.* **39**: 1097-1093.
- GAUSE G. F. & A. A. WITT (1935): Behavior of mixed populations and the problem of natural selection. *AM. Nat* **69**: 596-609.
- HAMER, W.H. (1906): Epidemic Disease in England. *Lancet* **1**.
- HORSTMANN, D. (2004): From 1979 until present: The Keller–Segel model in chemotaxis and its consequences, *Jahresbericht der Deutschen Mathematiker Vereinigung*, Band 106 Heft **2**: 51-69.
- KÄLLEN, A., ARCURI, P. & J. D. MURRAY (1985): A simple model for the spatial spread and control of rabies. *J. theor. Biol.* **116**: 377-393.
- KERMACK, W. O. & A.G. MCKENDRICK (1927): Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proc. Roy. Soc. A*, 115
- KEULEN, H. VAN & N. G. SELIGMAN (1986): Simulation of water use, nitrogen nutrition and growth of a spring wheat crop. *Simulation Monographs*, Pudoc, Wageningen. (in prep.)
- KELLER, E. F. (2004): Génome, postgénom, quel avenir pour la biologie? *LA RECHERCHE* No **376**: 30-37.
- KITANO, H. (2002): Systems Biology. A Brief Overview. *Science* **295**: 1662-1664.
- KITANO, H. (2002): Computational Systems Biology. *Natur* **420**: 206-210.
- KOLMOGOROFF, A., I. PETROVSKY & N. PISCOUNOFF (1937). Étude de l'équation de la diffusion avec croissance de la quantité de matière et son application à un problème biologique. *Moscow. Univers. Bulletin Math.* **1**: 1-25.
- LESLIE, P.H. (1945): On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika* **33**: 183-212.
- LOTKA, A. J. (1925): Elements of physical biology. Williams and Wilkins, Baltimore  
Reprinted in 1956: Elements of mathematical biology. Dover Publications, Inc.,
- MICHAELIS, L. & M. MENTEN (1913): Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem. Zeitschr.* **49**

- MURRAY, J. D. & P. K. MAINI (1986): A new approach for the generation of pattern and form in embryology. *Sci. Prog. Oxf.* **70**: 539-553.
- PATTON, B. C. (1971): *Systems Analysis and Simulation in Ecology*, Vol I-III, Academic Press, New York.
- RICHTER, O. & A. BETZ (1976): Simulation of biochemical pathways and its application to biology and medicine. In: Levin, S. (ed. ). *Lecture Notes in Biomathematics* **11**: 181-197, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- RICHTER, O. (1982): *Mathematische Modelle für die klinische Forschung: enzymatische und pharmakokinetische Prozesse*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- RICHTER, O. (1984): *Pharmakokinetische Grundlagen*. In: *Basiswissen klinische Pharmakologie*, Kümmerle, H.P. Hrsg., Hippokrates Verlag Stuttgart 1984.
- RICHTER, O. & R. SEPPELT (2004): Flow of genetic information through agricultural ecosystems: a generic modelling framework with application to pesticide resistant weeds and genetically modified crops. *Ecological Modelling* **174**: 55-66.
- SÖNDGERATH, D. & O. RICHTER (1990): An Extension of the Leslie Matrix Model for Describing Population Dynamics of Species with Several Development Stages. *Biometrics* **46**: 595-607.
- STELLA, ISSE Systems: the visual thinking company, [www.hps-inc.com](http://www.hps-inc.com).
- ROSEN, R. (1991): *Life Itself*. Columbia University Press.
- ROSEN, R. (1998): *Essays on Life Itself*. Columbia University Press.
- ROSS, R. (1911): *The Prevention of Malaria*. 2nd edition, Murray, London.
- SEPPELT, R. & O. RICHTER (2004): "It was an artefact not the result": a note on systems dynamic model development tools. *Environmental Modelling and Software*, in print.
- SCUDO, F.M. & J. R. ZIEGLER (1978): *The Golden Age of Theoretical Ecology.: 1923-1940*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- STEWART, J. (2002): La modélisation en biologie. In « Enquête sur le concept de modèle », Presses Universitaires de France, Paris.
- TUCKWELL, H. C., L. TOUBIANA L. & J. F. VIBERT (1998): Spatial epidemic network with viral dynamics. *Physical Review E*, Vol **57**: 2, 2163-2169.
- VERHULST, P.F. (1838) : Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Correspondence Mathématique et Physique*, **10** : 113-121.
- WIDMARK, E.M.P. & J. TANDBERG (1924): Über die Bedingungen für die Akkumulation indifferenten Narkotika. *Biochem. Zeitschr.* **147**.
- WIT, C.T. et al. (1978): *Simulation of assimilation, respiration and transpiration of crops* Simulation Monographs, Pudoc, Wageningen.